

1300 décès par insuffisance valvulaire attribuables au Benfluorex : cette estimation est-elle crédible ?

J.ACAR

Le Benfluorex (B) est une molécule potentiellement dangereuse pour les valves cardiaques. Quelle est la prévalence des formes sévères, responsables d'insuffisance cardiaque, de chirurgie, de décès ?

J'ai pris connaissance avec intérêt du travail de Mme A. Fournier et M. Zureik publié dans la revue « *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* » (2012) sur l'évaluation en France des décès par insuffisance valvulaire (IV) attribuable au Benfluorex (B) [1]. Les auteurs estiment que le B, commercialisé de 1976 à 2009, a été la cause de 3100 hospitalisations et de 1300 décès par IV. Il s'agit là d'une évaluation globale du risque de létalité sans limitation de temps pour les intéressés.

Mme C. Hill, en novembre 2010, calculait à partir des enquêtes CNAM qu'à moyen terme on pouvait attribuer au B 465 à 500 décès sur un suivi de 5 ans et demi, 3500 hospitalisations pour IV sur un suivi de 4 ans, et 1750 chirurgies cardiaques [2-5]. A. Fournier et M. Zureik évaluaient à 2000 le nombre total de décès. J'ai émis sur ces résultats des réserves qui portaient sur la méthodologie utilisée, à l'origine de biais de sélection et sur l'interprétation des décès dans l'enquête CNAM 2 [3] (absence de population témoin et de documents importants que sont les échographies, les comptes-rendus opératoires, anatomiques ou histologiques des valves).

Le travail de A. Fournier et M. Zureik repose en grande partie sur les mêmes enquêtes CNAM et de ce fait est sujet aux mêmes critiques. Cependant il en diffère sur deux points, le nombre d'hospitalisations pour IV attribuables au B, dans la période 1976-2009, et la méthode de calcul du nombre de décès.

Les hospitalisations

Elles sont comptabilisées à 3100 au lieu de 3500, chiffre retenu par Mme Hill. Cette différence tient à l'exclusion des patients n'ayant consommé que de petites doses de B. Le calcul suppose, comme dans les études précédentes, que le facteur de sur-risque d'hospitalisation (RR ajusté de 3,1 [IC 95% 2,4-4,0]), constaté dans CNAM 1 [2] chez des patients exposés au B, diabétiques, de 40 à 69 ans, s'appliquait aussi à la population générale de tout âge qu'elle soit ou non diabétique. Or il ne s'agit là que d'une hypothèse qui demanderait à être testée sur des populations d'âge différent. A partir de 65 ans, la prévalence des IV augmente, en effet, considérablement et, cela, en l'absence de toute cause médicamenteuse ; dans l'étude « population générale » de Nkomo, elle est multipliée, de 18 ans à 75 ans ou +, par le facteur 19 pour les ins. mitrales et 10 pour les ins. aortiques (7 Tab. 1) ; de ce fait, sont modifiés les poids respectifs des valvulopathies liées au B et de celles qui ne le sont pas [6 a et b] : de la valeur retenue de ce facteur de sur-risque dépend évidemment le nombre de cas hospitalisés.

Les décès

Leur estimation a pour base l'échantillon de 597 patients exposés au B et hospitalisés pour IV de 2006 à 2009, et, par extrapolation les 3100 hospitalisations [3-5].

La méthodologie utilisée par A. Fournier et M. Zureik est bien particulière : à partir d'une étude américaine [7] évaluant à 1.75 le risque relatif [RR] de décès par maladie valvulaire, comparé à celui d'une population témoin, ils ont considéré que 43% des patients français hospitalisés pour IV liée au B de 1976 à 2009, soit 1300 individus, étaient décédés prématurément du fait de leur valvulopathie [1 et 3-5].

Mais ces populations sont-elles transposables ?

a) La population française

Les données dont nous disposons sont tirées de l'échantillon des 597 patients hospitalisés de 2006 à 2009 pour IV et regroupent 2 populations différentes ([3] et Annexe 2).

- Quels sont les motifs de l'hospitalisation ?

Ils ne sont pas spécifiés.

Celle-ci a certainement tenu chez certains patients à la cardiotoxicité du B entraînant des complications (troubles du rythme, insuffisance cardiaque).

Elle a pu, aussi, être décidée dans d'autres buts :

- pour préciser la cause d'un nouveau symptôme (par exemple dyspnée ou douleurs thoraciques posant le problème d'une pathologie coronarienne)
- dans le cadre d'un bilan préopératoire de chirurgie cardiaque
- pour obtenir un bilan complet, non seulement de la cardiopathie, mais d'un diabète, d'une obésité, d'une hypertension artérielle ou de tout autre comorbidité fréquente sur ces terrains, si les examens ambulatoires étaient insuffisants, difficiles à effectuer (lieu de domicile du patient).

Ainsi, selon les cas, il s'est agi d'un geste thérapeutique, médical ou chirurgical, ou d'une hospitalisation de courte durée dans un but diagnostique. Le pronostic qui s'attache à la cardiopathie sera évidemment différent d'un cas à l'autre.

- Que savons-nous de la population étudiée ? (L'échantillon des 597 patients)

- 64 d'entre eux sont décédés et dans ce lot nous disposons d'un certain nombre de paramètres : âge, sexe, consommation de B et nombre d'hospitalisations de 2006 au décès, cause la plus probable et circonstance du décès. Malheureusement, dans tous les

cas où il est fait mention d'une chirurgie de prothèse valvulaire (56%), manquent des données fondamentales (échographie, comptes-rendus opératoires, etc).

Pour l'ensemble du lot : 597 cas dont 556 et 41 supplémentaires.

- Les insuffisances valvulaires sont réparties en mitrales (54%), aortiques (49%), tricuspidiennes (14%) [3], le taux des polyvalvulaires, parmi ceux qui ont eu un remplacement valvulaire, est de 45% mais il n'est pas précisé pour les non-opérés ; il peut cependant être estimé, à partir des tableaux et figures, à 11% [3]. Pour l'ensemble du groupe le taux global de ces polyvalvulopathies serait donc de 28% ; ce chiffre est inférieur à celui de la plupart des séries de valvulopathies médicamenteuses (50 à 80%).

- La moitié de ces patients a eu un remplacement valvulaire (298), ce qui laisse supposer que, dans ce groupe, la valvulopathie était suffisamment grave pour justifier une chirurgie. Pour les 299 cas restant, nous n'avons pas d'informations.

Pour 22 patients opérés, les modalités opératoires sont précisées mais sans données sur l'état des appareils valvulaires, remarque d'ailleurs valable pour l'ensemble des opérés [3].

- Pour 556 patients, est publiée une courbe actuarielle de survie avec son intervalle de confiance mais sans courbe de population témoin ; elle couvre les 55 premiers mois ; le taux de survivants à 50 mois se situe autour de 91% [3 fig.3]. Dans cet échantillon, la moitié des patients sera porteur de prothèses et l'autre moitié gardera ses valves natives.

- Hormis ces données, portant sur des lots particuliers (décédés et certains opérés), sur les types de valvulopathies et sur une courbe de survie, nous sommes dans l'incertitude pour la majorité des patients sur certains paramètres qui peuvent modifier le pronostic : âge, sexe, méthodes d'évaluation et degré de l'IV, classification selon le stade évolutif de la cardiopathie et pathologies associées.

b) La population américaine

L'enquête épidémiologique a été menée par V. T. Nkomo et al. et publiée dans Lancet (sept. 2006) [7]. Son but était d'évaluer la prévalence des maladies valvulaires dans la population générale et le sur-risque de décès que faisait courir cette pathologie sur une période de 8 à 10 ans.

2 études ont été menées :

- La première, analyse des échantillons de population générale d'adultes sélectionnés à partir de grandes enquêtes épidémiologiques, selon des critères stricts, pour couvrir tous les âges. Le diagnostic de valvulopathie était porté sur des critères échocardiographiques prospectivement bien définis et seules les formes modérées et

sévères étaient retenues. Leur répartition selon l'âge et la dysfonction valvulaire est précisée (Tab.1 [7]). 615 patients ont été suivis prospectivement sur une période de 10 ans. Leur courbe de survie a été comparée à celle d'une population générale exempte de maladie valvulaire après ajustement non seulement pour l'âge, le sexe, mais aussi pour la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'hypertension artérielle, le diabète et la maladie coronarienne. Au terme de l'étude, les taux de survie, à 8 ans, étaient de 68% pour la cohorte analysée et de 86% pour la population témoin. Le Risque Relatif (RR ajusté) de décès associé à une maladie valvulaire était de 1.36 (IC 95% 1.15 - 1.62). Cette étude a permis d'estimer la prévalence des valvulopathies aux U.S.A. à 2.5%.

- La deuxième étude, dite des communautés a inclus 971 patients du comté d'Olmsted, dont la valvulopathie a été diagnostiquée entre 1990 et 1995. Cette cohorte est extraite d'un lot de 1505 cas analysés pour établir la prévalence des maladies valvulaires (Tab.2[7]). La sélection a été, là aussi, échocardiographique avec les mêmes critères de classification de sévérité pour les régurgitations, mais des critères un peu différents pour les sténoses. Les examens échocardiographiques étaient ici conditionnés par l'examen clinique. La courbe de survie actuarielle était comparée à celle d'une population sans valvulopathie du Minnesota avec ajustement seulement pour l'âge et le sexe. Les taux de survie à 8 ans étaient de 41% et 61% respectivement pour les populations avec ou sans valvulopathie. Le RR ajusté pour l'âge et le sexe était de 1.75 (IC 95% 1.61 à 1.90). Dans cette série la prévalence des valvulopathies était de 1.8%, plus faible que dans la première étude, cela vraisemblablement, selon les auteurs américains, en raison d'une détection incomplète des maladies valvulaires.

La comparaison de ces études conduit à plusieurs remarques :

1/ Les populations sont très différentes

Dans l'enquête américaine, les 2 études portent sur les 4 types les plus courants de valvulopathies, par fréquence décroissante, l'insuffisance mitrale, la sténose aortique, l'insuffisance aortique, le rétrécissement mitral. Toutes ces maladies valvulaires étaient classées selon le degré de dysfonction en échocardiographie en formes modérées ou sévères. Le taux des polyvalvulopathies est relativement faible (2120 patients pour 2392 valvulopathies quand les deux séries sont réunies) ; en revanche, le taux des sténoses valvulaires est élevé. **La plupart sont des sténoses aortiques qui sont présentes chez 16.5% des patients de la série population générale et 36.3% de ceux de la série Olmsted.**

Dans la série population générale, c'est l'ensemble de la cohorte (615 cas) qui a été analysée pour établir prévalence et survie à 10 ans. La plupart des malades avaient moins de 75 ans (63%).

Dans la série Olmsted, des informations précises sont fournies pour l'ensemble de la cohorte (1505 cas). La population est, ici, plus âgée, en effet plus de la moitié des

individus (52%) ont atteint 75 ans. Sur les 971 qui ont participé à l'étude survie, aucune autre information que la date du recrutement n'est fournie ; on peut présumer que ce lot est représentatif de l'ensemble de la cohorte.

Ces taux élevés de sténose valvulaire, en particulier de sténose aortique doivent être soulignés car cette pathologie ne peut qu'aggraver le pronostic d'ensemble des populations suivies et majorer les risques calculés relatifs de décès. On connaît depuis longtemps l'évolution péjorative des sténoses aortiques serrées, symptomatiques et on sait que des sténoses modérées peuvent progresser vers des formes serrées en quelques années (8-10). La médiane de survie, en cas de rétrécissement aortique symptomatique est inférieure à 5 ans, ce qui correspond à un pronostic nettement plus grave que celui des valvulopathies fuyantes. L'évolution est particulièrement sombre après l'apparition des premiers signes d'insuffisance ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque globale, conditions où la survie moyenne est respectivement inférieure à 2 ans et à 1 an (8-10).

Dans l'enquête française, les seules valvulopathies retenues étaient les régurgitations, en principe pures et restrictives. En raison du mode de sélection choisi, des cas de sténose aortique ont dû être inclus, surtout chez les polyvalvulaires [6], mais on peut supposer que leur nombre est très inférieur à celui des séries américaines.

Ainsi est-il impossible d'assimiler le pronostic des patients de la cohorte française à celui des séries américaines. Les taux de survie à 50 mois méritent d'être rappelés dans les diverses populations : autour de 91% dans la série française, de 60% dans la série Olmsted et de 80% dans la population générale. D'autres différences entre les séries française et américaine sont évidentes et je n'y reviendrai pas (populations témoins, ajustement de ces populations pour des facteurs confondants, information sur le degré des valvulopathies, études échographiques...).

De surcroît, les auteurs français ont considéré comme méthode de référence la série OLMSTED qui comporte plus de cas symptomatiques et de valvulopathies sévères que la série population générale en raison du mode de sélection (au hasard pour la population générale, selon l'examen clinique pour la série Olmsted). La série des résidents présente d'autres différences par rapport à celle de la population générale :

- Défaut de représentativité des valvulopathies (prévalence plus basse)
- Population plus âgée
- Taux de sténose valvulaire, en particulier aortique, deux fois plus élevé
- Absence d'ajustement de plusieurs facteurs confondants
- Sévérité du pronostic plus élevée

A tous égards, les populations française et américaine ont peu de points communs et selon l'avis de l'auteur n'auraient pas dû être comparées.

2/ C'est cependant de cette sélection inadéquate que sont extraits les chiffres de décès dus aux IV attribuables au B.

A partir de l'étude Olmsted, les auteurs français, nous l'avons vu, ont estimé en prenant pour base 3100 hospitalisés, le nombre de décès à 1320 (1162 à 1453 selon l'IC). Le même calcul avec la série population générale aboutit à 812 décès (400 à 1174 selon l'IC). Si on fait varier deux paramètres, le RR hospitalisation, en prenant les valeurs limites de l'IC 2.4 et 4, au lieu de 3.1, comme cela a été testé par A. Fournier et M. Zureik et les RR décès des deux enquêtes américaines, les chiffres de décès obtenus se situent dans une fourchette large entre 345 et 1682, soit dans une proportion de 1 à 4.5 à 5. Ces simulations montrent bien les limites de la confiance qu'on peut apporter à ce type de calcul quand les résultats dépendent de paramètres de valeur incertaine.

Le chapitre « discussion » de l'article analysé aborde des points fondamentaux : les valvulopathies attribuables au B. peuvent-elles être réversibles ? Quel est l'impact sur la mortalité des hypertensions artérielles pulmonaires ?

Les valvulopathies attribuables au B. peuvent-elles être réversibles ?

La commercialisation du B a été suspendue en France en Novembre 2009 et le retrait officiel de l'autorisation de mise sur le marché (AAM) a eu lieu en juin 2010. Aussi ne disposons nous pas de série importante de patients réévalués par échocardiographie dans les années suivant l'arrêt de la médication. Mais des cas isolés de régression des IV ont été récemment constatés (J-L. Monin [6c]). En revanche nous pouvons tirer profit de l'expérience acquise avec d'autres valvulopathies médicamenteuses : alcaloïdes de l'ergot de seigle, fenfluramines, agonistes dopaminergiques. Ces valvulopathies ont des caractères communs qui en font l'originalité [11-13] :

- Le type de dysfonction valvulaire : insuffisance pure et restrictive
- La fréquence très élevée des atteintes pluriorificielles (50 à 80%)
- Les lésions anatomiques : valves sclérorétractiles, épaissies en plaques, sans symphyse des commissures ni calcification
- Les aspects histologiques : collagène avasculaire engainant les valves en respectant leur architecture
- Les modèles expérimentaux
- La pathogénie particulière où le mécanisme sérotoninergique joue un rôle important
- La possibilité aussi bien expérimentalement qu'en pathologie humaine de réversibilité des IV

- La coexistence possible avec certains anorexigènes d'une HTAP

Indiscutablement, ces valvulopathies médicamenteuses ont une spécificité et diffèrent des maladies habituelles des valves, qu'elles soient rhumatismales, infectieuses, dégénératives, ou d'origine ischémique. Dans leur texte, A. Fournier et M. Zureik évoquent cette éventualité de réversibilité mais pensent qu'elle ne peut avoir qu'un faible impact sur l'évaluation du nombre des décès. A l'appui de leur thèse ils citent deux anciennes séries de patients suivis en échographie avec un groupe témoin après arrêt d'une fenfluramine. L'une de ces enquêtes [14] a de sérieuses limites car la durée d'exposition à l'anorexigène a été très brève (2 à 3 mois) ; les auteurs observent cependant la régression d'insuffisance aortique dans quelques cas. Dans la deuxième enquête [15], les taux de régression sont faibles (6.4% et 4.5% après arrêt de la dexfenfluramine et du fenfen, et 1.7% dans le lot de contrôle), et ne s'observent que dans les insuffisances aortiques.

A s'en tenir aux fenfluramines, il est étonnant et très regrettable que n'aient pas été prises en compte plusieurs publications où des améliorations ont été observées dans des proportions variables mais non négligeables (20 à 50% des cas) [16-19]. La série la plus importante est celle de Dahl et al. dont l'expérience porte sur 5743 patients revus après arrêt de la fenfluramine : 1020 d'entre eux ont bénéficié de deux échocardiographies ou plus, à un intervalle moyen de 30 mois entre la première et la dernière étude. Des améliorations selon la classification échographique retenue (FDA + ou -) étaient notées après 6 mois dans plus du quart des cas.

De l'ensemble des études publiées se dégage la notion d'un mode évolutif variable après arrêt du médicament. La stabilisation est l'éventualité la plus fréquente, l'amélioration vient en second lieu, l'aggravation est rare. Cette notion de réversibilité est une donnée très importante mais il reste encore à évaluer les facteurs qui la conditionnent, le degré des lésions au moment de l'arrêt du traitement étant vraisemblablement l'un des plus importants. Il reste aussi à déterminer le degré précis de réversibilité par des mesures échocardiographiques quantitatives des régurgitations, comme le note C. Tribouilloy [20]. Espérons que l'étude REFLEX (recherche sur l'évolution des fuites valvulaires et benfluorex) contribuera à répondre à ces questions. Elle vient de commencer et portera sur 1000 patients qui ont pris du B entre 2006 et 2009 et qui présentent des images de valvulopathies de 1 degré ou plus. Ils seront suivis annuellement par échographie cardiaque pendant 3 ans, la présidence du comité scientifique étant assurée par C. Tribouilloy et celle de l'enquête Inserm par M. Zureik.

L'impact sur la mortalité d'une HTAP pulmonaire

Il paraît très faible. Dans un rapport en avril 2011, Humbert et al. faisaient état de 70 cas identifiés par le réseau français de l'HTAP sur une période de 11 ans. Pour 37 d'entre eux, il n'y avait pas d'autre facteur de HTAP que le B [21]. L'affection est très rare, sévère, mais ne doit pas modifier sensiblement le nombre de cas de décès d'origine valvulaire attribuable au B.

En conclusion,

Le travail de A. Fournier et M. Zureik s'appuie sur les enquêtes CNAM et les extrapolations de Mme C. Hill. Il en diffère par le mode d'évaluation des hospitalisations pour IV attribuable au B et des décès dont ces valvulopathies sont responsables. **Il comporte des données qui posent des questions sur sa crédibilité.** La principale critique porte sur une sélection inadéquate des populations comparées dans l'estimation du risque de décès. La plupart des autres réserves s'applique aussi aux enquêtes précédentes et ont déjà été faites [6] :

- Le mode de sélection des IV liés au B
- La pauvreté des informations fournies par l'assurance maladie et le suivi de l'activité hospitalière
- Le grand nombre de présupposés et d'hypothèses nécessaires au calcul statistique mais discutables en face des réalités cardiologiques (cf. Annexe 1)

A la décharge des auteurs, il faut reconnaître les très grandes difficultés de ces enquêtes. La pathologie cardiaque étudiée est rare et donc peu connue. Elle a une originalité certaine qui est celle des valvulopathies médicamenteuses, difficilement comparables aux autres types de maladies valvulaires. En raison des indications du B, les pathologies associées sont la règle (diabète, obésité, hypertension artérielle...) et sont facteurs de confusion. Les situations sont souvent complexes et multifactorielles. Les limites de ces méthodes et la fragilité des chiffres calculés de décès quand on fait varier les deux principaux paramètres (RR hospitalisation et RR décès) le montrent clairement. Ces estimations sont pour le moins « élastiques » et les résultats devraient être présentés comme le fruit d'hypothèses et non comme des réalités.

On peut, à posteriori, regretter l'absence de cardiologues et de chirurgiens cardiaques experts en ces domaines parmi les signataires de ces études. Peut-être aurait-on pu éviter grâce à une coopération pluridisciplinaire des erreurs ou des omissions dans la sélection des patients, l'interprétation des hospitalisations, des chirurgies cardiaques et des décès. Sur de petits échantillons, tels les 64 décès de CNAM 2, n'aurait-il pas été possible de compléter les informations et de comparer les résultats des études épidémiologiques et d'études s'appuyant sur l'analyse cas par cas de type pharmacovigilance ? Une complémentarité épidémiologie/ pharmacovigilance n'aurait-elle pas été en l'occurrence justifiée ?

Conflit d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Annexe 1

Les études épidémiologiques sur le B. et les décès s'appuient sur des hypothèses et des présupposés beaucoup trop nombreux :

1. Les méthodes de sélection des IV liées au B à partir du PMSI et du CIM, telles qu'elles ont été pratiquées dans les études CNAM, sont fiables. S'il y a des erreurs elles ne prêtent pas à conséquence car elles sont marginales.
2. Les données sur l'exposition au B durant les années 2006-2009 s'appliquent aussi à la période 1976-2009.
3. Le facteur de multiplication du nombre d'hospitalisations pour IV liée au B (3.1) calculé dans une cohorte de diabétiques de 40 à 69 ans (CNAM 1) s'applique à la population générale de tout âge, qu'elle soit diabétique ou non diabétique [1 et 5].
4. Les valvulopathies liées au B ont la même létalité que les autres maladies valvulaires [5] et partagent le même pronostic.
5. Le taux de mortalité de la population américaine Olmsted [7] n'est pas biaisé. Le risque relatif est applicable aux IV liées au B et conduisant à l'hospitalisation en France de 1976 à ce jour [1].
6. Les courbes actuarielles de survie des études américaines [7, série Olmsted] continueront d'évoluer, de la même façon, au-delà de la période de follow-up de 8 ans.
7. Le risque de décès liés à la valvulopathie, estimé à 43% dans l'étude Olmsted, est transposable aux patients de l'étude française. Il n'y a apparemment pas d'incompatibilité entre la courbe actuarielle série Olmsted et la courbe actuarielle française de la cohorte 597 cas [3].

Annexe 2. Complément d'information.

Page 1 : Hospitalisations.

Le facteur 3,1 est le Risque Relatif (RR) ajusté d'hospitalisation en 2007 et 2008 pour IV chez les patients exposés au B, constaté dans l'étude CNAM 1 [2]. RR = 3,1 (IC 95% 2,4-4).

Page 2 : Décès.

0,43 est la fraction étiologique obtenue par la formule $(RR-1)/RR$.

Population française. L'échantillon de 597 patients hospitalisés pour IV provient d'une cohorte de 303 336 personnes exposées au B en 2006 ; il est composé de 2 groupes de

patients sélectionnés selon des codages CIM-10 différents , le principal de 556 cas, le second de 41 cas hospitalisés pour lésions multivalvulaires [3 note compl .].

Page 4 : Polyvalvulaires.

L'estimation de 45% se rapporte aux malades opérés par remplacement valvulaire (133/298), celle de 11% aux patients non opérés (32/259) [3 note comp. Fig. 1 et 2].

Page 6 : Chiffres d'hospitalisation et de décès.

Les calculs ont pris pour base les chiffres obtenus par A. Fournier et M. Zureick : 3069 hosp. attribuables au B. et 1320 décès (chiffres arrondis par les auteurs respectivement à 3100 et 1300). Ces chiffres ont pris pour référence le RR hospitalisation de 3,1 (IC 95% 2,4-4) constaté par A. Weill et al. dans CNAM 1 [2]. La fourchette 345-1882 est obtenue à partir des bornes des intervalles de confiance des facteurs RR hospitalisations et RR décès (séries américaines, population générale et Olmsted).

Bibliographie .

[1] A. Fournier et M. Zureik, « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of Benfluorex in France », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, DOI: 10.1002/pds.3213.

[2] CNAM 1, A. Weill, M. Païta, P. Tuppin, J-P. Fagot, A. Neumann, D. Simon, "Benfluorex and valvular heart disease: .a cohort study of a million people with diabetes mellitus", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2010, 19: 1256-1262, DOI: 10.1002/pds.2044

[3] CNAM 2 et Note complémentaire, A. Weill, M. Païta, P. Tuppin, M. Piolot, « Benfluorex valvulopathies cardiaques et décès », septembre 2010, <http://afssaps.fr/content/download/29424/387817/version/1/file/point-info-Mediator-etude-Cnam.pdf>

[4] AFSSAPS –Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques – Département de Pharmacovigilance Commission Nationale de Pharmacovigilance exceptionnelle, « Compte rendu de la réunion du Lundi 15 Novembre 2010 ».

[5] C. Hill, « Mortalité attribuable au Benfluorex (Mediator) », *Presse Med* 2011, 40, p. 462-469.

[6] J. Acar,

(a) www.cardiologie-francophone.com

à partir du 15 janvier 2011

- « Benfluorex, valvulopathies et décès, un autre regard »

- « Note complémentaire »

(b) Rapports parlementaires : - <http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20110627/mediator.html>

<http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/io3552.asp>

(c) Panorama du médecin, 2011 : n°5210, 5213 et 5219 ; 2012 : n°5246 et 5247.

[7] V. T. Nkomo, J.M. Gardin, T.N. Skelton, J.S. Godttdiener, C.G. Scott, M. Enriquez-Sarano, "Burden of valvular Heart diseases: a population-based study", Lancet 2006, 368: 1005-1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.

[8] J. Acar, M. Hodara et J.P. Maurat « Eléments de pronostic du rétrécissement aortique calcifié et indications opératoires » Cœur et Médecine Interne 1966 tome V n°3 295-301

[9] B. Iung « Management of the elderly patients with aortic stenosis », Heart 2008 94 519-524.

[10] A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax et al "Guidelines on the management of valvular heart disease". Eur. Heart J. 2007 28 230-268.

[11], "Les valvulopathies médicamenteuses",

J.Acar www.cardiologie-francophone.fr

F. Boustani, « L'essentiel de la cardiologie », éd. Sauramps Médical, 653 p. (p. 117-121)

[12] S. Droogmans, D. Kerkhove, B. Cosyns, G. Van Camp, "Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy", European journal of echocardiography, 2009 10 467-476.

[13] S. Droogmans, P.R. Franken, C. Garbar, C. Wietjens, C.B. Cosyns, T. Lahoutte et al., "In vivo model of drug induced valvular heart disease in rats: pergolid-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology", Eur Heart J, 2007 28 2156-2162.

[14] N.J. Weissman, J.A. Panza, J.F. Tighe, J.T. Gwynne, "Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial", Ann. Intern. Med, 2001 134:267-73.

[15] J.M. Gardin, N.J. Weissman, C. Leung, J.A. Panza, D. Fernicola, K.D. Davis et al., "Clinical and echographic follow-up of patients previously treated with dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine", JAMA 2001 286 2011-4.

[16] L.B. Cannistra, A.J. Cannistra, "Regression of multivalvular regurgitation after the cessation of fenfluramine and phentermine treatment", N Engl J Med, 1998; 339 771.

[17] D.D. Hensrud, H.M. Connolly, M. Grogan, F.A. Miller, K.R. Bailey, M.D. Jensen, "Echocardiographic improvement over time after cessation of use of fenfluramine and phentermine", Mayo Clin Proc, 1999 74 1191-7.

[18] S.T. Mast, J.G. Jollis, T. Ryan, K.J. Anstrom, J.L. Crary, "The progression of fenfluramine-associated valvular heart disease assessed by echocardiography", Ann Intern Med, 2001 134 261-6.

[19] C.F. Dahl, M.R. Allen, P.M. Urie, P.N. Hopkins, "valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals", BMC Med, 2008 6 34.

[20] C. Tribouilloy, A. Jeu, S. Maréchaux, Y. Jobic, D. Rusinaru, M. Andréjak, « Benfluorex et atteintes valvulaires », Heart wire actuality, 7 octobre 2011.

[21] H. Humbert, L. Savale, M.C. Chaumais, O. Sitbon, G. Simonneau, « Benfluorex (Mediator) et Hypertension pulmonaire », Rapport Provisoire du Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire sévère, Hôpital Antoine Bécclère, Université Paris-Sud 11 et Inserm UMR 99, Clamart, 9 avril 2011.